

# 10・4 N<sup>5,10</sup>メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の出生前診断に関する研究

東北大学医学部

多田啓也

成沢邦昭

N<sup>5,10</sup>メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症は知能障害、けいれん、精神分裂様症状などの中枢神経障害をとめない、生化学的にはホモシスチン尿症をみる疾患である。

遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり、白血球<sup>1)</sup>、リンパ球、培養線維芽細胞などのMTHFRを測定することによって保因者の検索が可能といわれている。

我々は本症の乳児型の一家系において出生前診断を試み、培養羊水細胞の酵素測定からheterozygoteであることを示唆し、出生後、白血球での酵素測定で確認した症例を報告する。

## 症例 T家系<sup>1)</sup>

いとこ結婚で今回の妊娠は第3子にあたる。第2子は生後17日目からけいれん、呼吸障害を主症状として38日目に死亡した。その間、尿及び血中にホモシスチンの増量が持続的に認められている。死後、肝、腎、脳での酵素測定からMTHFR欠損症であることが確認された。

白血球酵素測定による家族検索の結果は図1の通りであり、両親、母方祖父、第1子は保因者と思われる。

## 方 法

妊娠21週目に羊水穿刺を施行し、10%、胎児血清を含むMEM培地で羊水細胞を培養し、酵素測定に供した。

MTHFR測定はKutzbackらの変法<sup>1)</sup>を用い、アミノ酸測定は835型高速アミノ酸分析計(日立製作所)を使用して行った。

## 結 果

### 出生前検査

#### (1) 羊水培養細胞のMTHFR活性

コントロール培養線維芽細胞4例の酵素活性は  $2.93 \pm 0.78$  nmoles/mg prot./hr. である。一方、妊婦、T.羊水培養細胞は  $1.5$  nmoles/mg prot./hr. でコントロールの平均値の51%を示した。(表1)

#### (2) 羊水のアミノ酸測定

ホモシスチンは認められない。

### 出生後の検索

#### (1) 酵素学的検索

生後7日目に白血球のMTHFRを測定した。図1にみる如く、コントロール  $2.68 \pm 0.78$  nmoles/mg prot./hr. に対し乳児T.は  $1.12$  nmoles/mg prot./hr. を示し、heterozygoteと思われる。

#### (2) 血清及び尿アミノ酸測定

生後7日目の血清及び30日目の尿でホモシスチンは認められない。

その後、尿ニトロプルシッド反応で経過をみているが、生後3ヶ月の現在迄、陰性である。

## 考 按

1972年、Muddらによって初めて報告されて以来、12例の報告をみるが、程度の差こそあれ、いずれも中枢神経症状をとめない、約半数は死亡している。葉酸大量療法で著効をえたとのFreemanらの1例を除いて、その大部分は治療法が見出せず、予後不良である現在、出生前診断の必要性が強調される。

本症にみるホモシスチン尿及び血症の発生歳序がMTHFR欠損にともなう $N^5$  methyl THFの生成障害にもとづくことから、母体から $N^5$  methyl THFの供給をうける胎児期には恐らくホモシスチンの増量はないと考えられる。一般に、先天性代謝異常症で分子量の小さな代謝物が羊水に異常に蓄積することは稀とされており(メチルマロン酸血症では蓄積するが)、この点からも羊水でのホモシスチンの増量をもって、出生前診断をしうる可能性はうすい。

一方、MTHFRは培養線維芽細胞で測定可能であり、しかも、培養線維芽細

胞でその欠損症を証明しうる<sup>2)</sup>ことから、理論的には羊水培養細胞で出生前診断が可能である。

今回、羊水培養細胞でのMTHFR活性がコントロールの約50%を示し(コントロール数は十分ではないが)、出生後の白血球酵素測定で heterozygote の結果を得たことは本法での出生前診断の可能性を示唆するものと思われる。

## 要 約

第2子がMTHFR欠損症である一家系に於いて出生前診断を試みた。

羊水培養細胞でのMTHFR活性はコントロールの約50%を示し、出生後、白血球での酵素学的検索で heterozygote であることを確認した。羊水培養細胞でのMTHFR測定は本症の出生前診断に有意義な方法と考えられる。乳児T.は3ヶ月現在、ホモシスチン尿(血)症を認めず、順調に発育している。

## 文 献

1) K. Narisawa et al.

Tohoku J. exp. Med. 1977, 121, 185.

2) K. Narisawa

Proceedings of the international Symposium on Folic acid and the Nervous system. Montreal, Canada, September 6-8, 1978.

表1 羊水培養細胞のMTHFR活性

	Enzyme Activity nmoles/mg prot./hr
Patient	1.5
Control 1	2.9
2	2.0
3	3.9
4	2.9

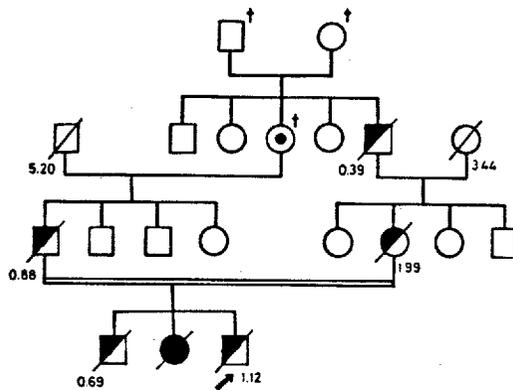


図1 家系図及び白血球MTHFR活性

control  $2.93 \pm 0.78$  nmoles/mg prot./hr.

- Not tested, normal
- ◻ Tested, normal
- ◼ Tested, heterozygote
- ◐ Not tested, heterozygote ?
- ◼ Homozygote

↓  
**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります  
↓

N510 メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 欠損症は知能障害, けいれん, 精神分裂様症状などの中枢神経障害をともない, 生化学的にはホモシスチン尿症をみる疾患である。

遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり, 白血球 1), リンパ球, 培養線維芽細胞などの MTHFR を測定することによって保因者の検索が可能といわれている。

我々は本症の乳児型の一家系において出生前診断を試み, 培養羊水細胞の酵素測定から heterozygote であることを示唆し, 出生後, 白血球での酵素測定で確認した症例を報告する。